



TITLE:

# Studies on Nickelacycle-Mediated Cycloaddition via Elimination of Small Molecules( Digest\_要約 )

AUTHOR(S):

Nakai, Kenichiro

---

CITATION:

Nakai, Kenichiro. Studies on Nickelacycle-Mediated Cycloaddition via Elimination of Small Molecules. 京都大学, 2014, 博士(工学)

ISSUE DATE:

2014-03-24

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k18231>

RIGHT:

学位規則第9条第2項により要約公開

京都大学	博士（工学）	氏名	中井 健一郎
論文題目	Studies on Nickelacycle-Mediated Cycloaddition via Elimination of Small Molecules (有機小分子の脱離を伴うニッケラサイクルの形成を鍵とした環化付加反応に関する研究)		
(論文内容の要旨)			
<p>本論文は有機小分子の脱離を利用して合成するニッケラサイクルを鍵中間体とした触媒的環化付加反応に関する研究の成果をまとめたものである。遷移金属触媒を用いる環化付加反応は、共通の中間体メタラサイクルを経由して進行することが多い。従来はこの中間体は低原子価金属錯体に対し不飽和化合物を作用させる直接的酸化的環化、あるいはひずみを持つ化合物が直接反応する酸化的挿入によって得られていた。この中間体を経由することで、他の手段では合成困難な環状化合物が簡便に得られる。しかしこの手法は、炭素環化合物の合成法としては優れているが、ヘテロ原子を含む環状化合物である複素環化合物では困難であるという欠点があった。これに対して著者は、化合物の一部が小分子として脱離するような基質設計することで、ニッケルによる置換反応でヘテロ原子を含むメタラサイクルを構築する方法を開発し、これを鍵中間体とする触媒的環化付加反応による複素環化合物合成法の開発を目指して検討を行い種々の新規反応を見いだした。本論文は序論を含めて全七章より成り立っている。</p> <p>序論では、これまでの遷移金属触媒を用いたメタラサイクル構築法及びアルキンとの環化付加反応の例を示した後、著者が小分子の脱離を伴うニッケラサイクルの形成を鍵としたアルキンとの環化付加反応に関する研究を着想するに至った経緯、および本論文の概略が記載されている。</p> <p>第一章と二章では環状の基質とニッケル触媒から分子の脱離を伴って生成されるニッケラサイクルとアルキンの反応を検討している。第一章ではサリチル酸誘導体からのニトリル、イソシアナートまたはケトンの脱離を伴って生成されるニッケラサイクルとアルキンの[4 + 2]環化付加反応によるクロモン合成を述べている。ニッケル触媒を用いる環化付加反応に二酸化炭素や一酸化炭素などを脱離する小分子として用いる例は以前から知られていたが、今回は脱離する分子としてケトンを用いることで、効率的な環化付加反応を見いだした。特に、嵩高くニッケルへの配位性の弱いベンゾフェノンを含むサリチル酸誘導体である環状ケタールを出発物質として用いることにより効率的なニッケラサイクルの形成が可能となり、簡便なクロモン誘導体の合成が達成された。第二章ではイサト酸無水物とアルキンの、脱カルボニル及び脱炭酸を伴った[3 + 2]環化付加反応によるインドール合成を取り上げている。ニッケル触媒単独では脱炭酸のみが進行してアルキンとの[4 + 2]環化付加反応により 4-キノロンが得られることは既に知られているが、この系に更にルイス酸を添加することで、これとは対照的にイサト酸無水物のニッケル錯体への酸化的付加から二酸化炭素の脱離に先行して一酸化炭素が脱離し、六員環ニッケラサイクル中間体を経由することでインドールのみが選択的に得られる。つまり、一分子の脱離ではなく、二分子の脱離を利用することで、ニッケルによる置換型メタラサイクル合成法の新展開を示した。</p>			

京都大学	博士（工学）	氏名	中井 健一郎
<p>第三章から五章ではオルト位にカルボニル基を有するベンゾニトリル誘導体とアルキンの環化付加反応を検討している。非環状の基質から出発する環化付加反応は、これまで炭素－水素結合あるいはヘテロ原子－水素結合の活性化が必須であったため、当量の酸化剤、あるいは中和剤（塩基）の添加が必須であった。これに対し著者は二点の炭素－炭素結合の同時切断、及び再結合を利用したニトリル分子の脱離によって生成するニッケラサイクルを鍵中間体とすることで、これらを必要としない新形式の環化付加反応を開発した。リンカー部位の原子を酸素、窒素、炭素と変えていくことで、以下に述べる三つの環化付加反応の開発に成功している。第三章では、<i>o</i>-シアノフェノールと安息香酸から成るエステルとアルキンによるニトリル分子の脱離を伴う[4 + 2]環化付加反応が報告されている。ニッケル触媒に加えてルイス酸を添加することで基質の炭素－シアノ結合がニッケルへと酸化的付加しやすくなり、本反応が効率的に進行する。本反応により、クマリン骨格が簡便に構築できる。第四章では第三章のエステルの代わりに <i>o</i>-シアノアニリン由来のアミドを基質とすることでも、アルキンとの[4 + 2]環化付加反応が進行することを見だし、含窒素複素環合成を示している。すなわち第三章と同様の反応条件でニトリル分子の脱離を伴った環化付加反応が効率的に進行し、抗菌剤などの医薬品に広く用いられる 2-キノロン骨格が簡便に合成できる。第五章ではエステル・アミドではなく、ケトン誘導体を用いた炭素環骨格の合成を示している。ここでも第三章と同様の反応条件でニトリル分子の脱離を伴ったアルキンとの[4 + 2]環化付加反応によるナフタレノン合成を報告している。本方法では、従来法では環化反応で合成するナフタレノンを環化付加反応で合成するのに加え、基質に容易に四級炭素を構築できる注目すべき手法である。</p> <p>第六章ではアルコールとアルキンの水素移動型カップリング反応によるアリルアルコールの合成が記されている。著者はこれまでの環化付加反応開発に基づく知見を活かし、ニッケラサイクルの新規利用法として触媒的プロトン化に着目した。従来法ではメタラサイクル中間体の利用法は主に、アルキンなどの不飽和化合物との環化付加反応の他には当量の金属反応剤とのカップリング反応に限られていたが、本反応はアルコールによりプロトン化するというメタラサイクルの新たな利用法を示すものである。なお、ここで用いられたアルコールは触媒反応の過程で酸化されアルデヒドとなり、次のニッケラサイクル形成の基質として使われるため、この反応は触媒量以上の添加剤を全く必要とせず、基質の酸化還元反応を必要としない上に、原子効率に優れている。</p>			